



1 / 1

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-104796

(43)Date of publication of application : 07.04.1992

(51)Int.Cl.

C12P 19/38  
// C07H 19/073  
C07H 19/173

(21)Application number : 02-223063

(71)Applicant : TAIHO YAKUHH KOGYO KK

(22)Date of filing : 24.08.1990

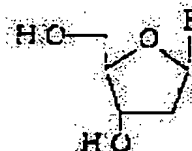
(72)Inventor : NOZAKI KENJI  
KAMIMURA ATSUSHIKO  
YAMASHITA JUNICHI  
YASUMOTO SANJI

## (54) METHOD FOR SELECTIVELY ACYLATING 2'-DEOXYNUCLEOSIDES

(57)Abstract:

PURPOSE: To simply prepare an acylated Z'-deoxynucleoside useful as an intermediate for preparing drugs by reacting a Z'-deoxynucleoside with an acyl-donor in the presence of a lipase in an aprotic polar etheric solvent.

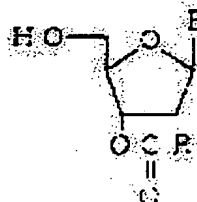
CONSTITUTION: A compound of formula I [B is (substituted) nucleic acid base] is reacted with a compound of formula II (R1 is 1-10C alkyl; R2 is 1-10C alkylcarbonyl, vinyl) in the presence of lipase preferably in an amount of 2-3 equivalents (per equivalent of the nucleotide of formula I) in an aprotic polar etheric solvent (e.g. THF) to provide the objective compound of formula III.



I



II



III

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平4-104796

⑬ Int. Cl.<sup>5</sup>

C 12 P 19/38  
// C 07 H 19/073  
19/173

識別記号

庁内整理番号

8214-4B  
7822-4C  
7822-4C

⑭ 公開 平成4年(1992)4月7日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 2'-デオキシヌクレオシド類の選択的アシル化方法

⑯ 特 願 平2-223063

⑰ 出 願 平2(1990)8月24日

⑱ 発 明 者 野 崎 研 二 埼玉県本庄市駅南1-8-21-105  
⑱ 発 明 者 上 村 敦 彦 埼玉県本庄市小島4-4-40  
⑱ 発 明 者 山 下 純 一 埼玉県本庄市朝日町3023-9  
⑱ 発 明 者 安 本 三 治 埼玉県本庄市前原2-8-19  
⑲ 出 願 人 大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27  
⑳ 代 理 人 弁理士 田 村 巖

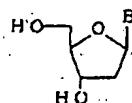
明 細 書

1. 発明の名称

2'-デオキシヌクレオシド類の  
選択的アシル化方法

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式

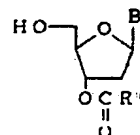


(1)

(式中、Bは置換又は非置換核酸塩基を示す)で表  
わされる2'-デオキシヌクレオシド類に一般式



(式中、R<sup>1</sup>は炭素数1-10のアルキル基、R<sup>2</sup>は  
炭素数1-10のアルキルカルボニル基又はビニル  
基を示す)で表わされるアシル供与体を非プロト  
ン性極性エーテル溶液中、リパーゼの存在下反応  
させ、一般式



(3)

(式中、B及びR<sup>1</sup>は前記と同一の意味を示す)で  
表わされる化合物に導くことを特徴とする2'-  
デオキシヌクレオシド類の選択的アシル化方法。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はリパーゼによる2'-デオキシヌクレ  
オシド類の糖部2'位水酸基の選択的アシル化方法  
に関し、本発明により製造される2'-デオキシ  
ヌクレオシド類は医薬品の製造中間体として有用  
である。

(従来の技術)

ヌクレオシド類の糖部水酸基の一般的保護基と  
してアシル基が汎用される。ヌクレオシド類の糖  
部水酸基のアシル化に酵素が使用された例として  
はジノチルホルムアミド中で、バシルス サブチ

リス(*Bacillus subtilis*)由来のプロテアーゼモウリジン、アデノシンのアシル化に用いた報告(ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー 第110巻 1988年 第584頁)、ジノチルホルムアミド中、シユードモナス フルオレツセンス由来のリパーゼを用いて2'-デオキシ-ヒリミジンヌクレオシドのアシル化を行った報告(テトラヘドロン レターズ 第30巻 1989年 第3817頁)及び改良型プロテアーゼを用い、ジノチルホルムアミド中、ヌクレオシド類のアシル化を行った報告(ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサエティー 第112巻 1990年 第945頁)等があるが、それらはいずれも糖部1級水酸基に選択的に、もしくは1級、2級両水酸基に効率的にアシル基が導入される報告であり、糖部2級水酸基の選択的アシル化についての記載はない。

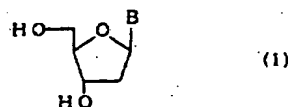
(発明が解決しようとする課題)

本発明の目的は、酵素を用いた簡便でかつ容易な2'-デオキシヌクレオシド類の糖部2級水酸

基の選択的アシル化方法を提供することにある。

(課題を解決するための手段)

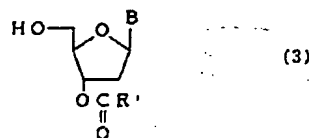
本発明は一般式



(式中、Bは置換又は非置換核酸塩基を示す)で表わされる2'-デオキシヌクレオシド類に一般式



(式中、R'は炭素数1~10のアルキル基、R''は炭素数1~10のアルキルカルボニル基又はビニル基を示す)で表わされるアシル供与体を非プロトン性極性エーテル溶媒中、リパーゼの存在下反応させ、一般式



(式中、B及びR'は前記と同一の意味を示す)で表わされる化合物に導くことを特徴とする2'-デオキシヌクレオシド類の選択的アシル化方法に係る。

一般式(1)、(2)及び(3)中、Bで表わされる置換又は非置換核酸塩基としてはウラシル、5-フルオロウラシル、5-トリフルオロメチルウラシル、5-クロロウラシル、5-ブロモウラシル等の5-置換ウラシル、チミン、シトシン等のピリミジン塩基、アデニン、グアニン、キサンチン、ヒポキサンチン等のプリン塩基を、R'で表わされるアルキル基としては、炭素数1~10の直鎖又は分枝状のアルキル基であり、例えばメチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、ヘキシル、オクチル、デシル等が挙げられる。

又、本反応に用いられるリパーゼとしては、一般に市販されているものを用いることができ、例えばシユードモナス フルオレツセンス由来のリパーゼPS(天野製薬)、リパーゼP(天野製薬)等が好適である。

本反応溶媒の非プロトン性極性エーテルとしては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン等が挙げられる。

反応温度は10~30℃の範囲が適用でき、25℃付近が好適である。反応時間は18~48時間で終了し、好収率で目的物を得ることができる。一般式(2)で表わされるカルボン酸無水物又はカルボン酸ビニルエステルの使用割合は一般式(1)で表わされるヌクレオシド類1当量に対し、2~5当量、好ましくは2~3当量使用する。リパーゼの使用割合は一般式(1)で表わされるヌクレオシド類の重量に対し0.5~3倍重量、好ましくは等重量使用する。

本反応で得られた化合物は、通常の方法、抽出、分液、濃縮、再結晶、カラムクロマトグラフィー等により単離精製することができる。

(実施例)

以下に本発明の実施例を示す。

実施例1

2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 250mg(1

azole)及び酢酸ビニル 300mg(3 mmole)をジオキサン 10mlに溶解し、次いで、リバーゼPS(天野製薬) 250mgを加え、室温で一晩攪拌放置した。反応が終了したことを液体クロマトグラフィーで確認した後、酢酸を減圧下、伊取し、伊液を酢酸エチル 20ml、水 30mlで水洗抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し、カラムクロマトグラフィーにより単離精製(溶出液 ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1)することにより目的物である3'-アセチル-2'-デオキシ-5-フルオロウリジン 180mg(収率80%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \quad \delta \text{ ppm}$   
 2.06 (3 H, s,  $-\text{COCH}_3$ )  
 2.20~2.40 (2 H, m, H-2')  
 3.50~3.70 (2 H, m, H-5')  
 3.90~4.10 (1 H, br, H-4')  
 5.10~5.31 (2 H, br, H-3', 5'-OH)  
 6.16 (1 H, t, H-1')  
 8.21 (1 H, d, H-6')

## 実施例2

出発原料として5,5-トリフルオロチミジン

3.55~3.75 (2 H, m, H-5')  
 3.90~4.08 (1 H, m, H-4')  
 5.05~5.40 (2 H, br, H-3', 5'-OH)  
 6.12 (1 H, t, H-1')  
 8.33 (1 H, s, H-6')

## 実施例4

出発原料として2'-デオキシシアデノシン及び酢酸ビニルを用いた以外は実施例1と同様の操作により3'-アセチル-2'-デオキシシアデノシンを収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \quad \delta \text{ ppm}$   
 2.10 (3 H, s,  $-\text{CH}_3$ )  
 2.30~2.60 (2 H, m, H-2')  
 3.48~3.72 (2 H, m, H-5')  
 3.92~4.20 (1 H, br, H-4')  
 5.20~5.55 (2 H, br, H-3', 5'-OH)  
 6.35 (1 H, t, H-1')  
 7.32 (2 H, s,  $-\text{NH}_2$ )  
 8.12 (1 H, s, H-8)  
 9.32 (1 H, s, H-2)

及び酢酸ビニルを用いた以外は実施例1と同様の操作により3'-アセチル-5,5-トリフルオロチミジンを収率80%で得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \quad \delta \text{ ppm}$   
 2.06 (3 H, s,  $-\text{COCH}_3$ )  
 2.20~2.50 (2 H, m, H-2')  
 3.52~3.75 (2 H, m, H-5')  
 4.00~4.19 (1 H, br, H-4')  
 5.08~5.40 (2 H, br, H-3', 5'-OH)  
 6.08 (1 H, t, H-1')  
 8.62 (1 H, d, H-6')  
 11.80 (1 H, brs, N3-H)

## 実施例3

出発原料として2'-デオキシ-5-ブロモウリジン及び酢酸ビニルを用いた以外は実施例1と同様の操作により3'-アセチル-2'-デオキシ-5-ブロモウリジンを収率40%で得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \quad \delta \text{ ppm}$   
 2.05 (3 H, s,  $-\text{CH}_3$ )  
 2.15~2.40 (2 H, m, H-2')

## 実施例5

2'-デオキシウリジン 228mg(1 mmole)及び無水カブロン酸 280mg(3 mmole)をジオキサン 10mlに溶解し、次いでリバーゼPS(天野製薬) 228mgを加え、室温で一晩攪拌放置した。酢酸を減圧下、伊取し、伊液を酢酸エチル 20ml、水 30mlで水洗抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧留去し、カラムクロマトグラフィーにより単離精製(溶出液 ヘキサン : 酢酸エチル = 1:2)することにより目的物である3'-ヘキサノイル-2'-デオキシウリジン 130mg(収率40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \quad \delta \text{ ppm}$   
 0.84 (3 H, s,  $-\text{CH}_3$ )  
 1.10~1.75 (6 H, m,  $-(\text{CH}_2)_5-$ )  
 2.10~2.40 (4 H, m, H-2',  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ )  
 3.50~3.70 (2 H, m, H-5')  
 3.85~4.05 (1 H, br, H-4')  
 5.10~5.30 (2 H, br, H-3', 5'-OH)  
 5.65 (1 H, d, H-5)

特開平4-104796 (4)

6.14 (1 H, t, H-1')

7.84 (1 H, d, H-6)

11.20 (1 H, brs, N 3'-H)

実施例 6

出発原料として 5,5,5-トリフルオロチミジン及び無水カブロン酸を用いた以外は実施例 5 と同様の操作により 3'-ヘキサノイル-5,5,5-トリフルオロチミジンを収率 94% で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm

0.86 (3 H, s, -CH<sub>3</sub>)

1.00~1.85 (6 H, m, -(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>-)

2.05~2.80 (4 H, m, H-2', -CH<sub>2</sub>CO-)

3.55~3.70 (2 H, m, H-5')

3.80~4.03 (1 H, br, H-4')

5.10~5.30 (2 H, br, H-3', 5'-OH)

6.08 (1 H, t, H-1')

8.70 (1 H, d, H-6)

11.80 (1 H, br, N 3'-H)

実施例 7

溶媒としてテトラヒドロフランを用いた以外は

実施例 1 と同様の操作により 3'-アセチル-2'-デオキシ-5-フルオロウリジンを収率 72% で得た。尚、<sup>1</sup>H-NMR の値は実施例 1 の化合物と同じである。

(以 上)

出 願 人 大鵬薬品工業株式会社  
代 理 人 弁理士 田 村 巖